

Aus dem Pathologischen Institut der Universität

ERLANGEN-NÜRNBERG

Direktor: Professor Dr. med. Erich Müller

Elektrolytbestimmungen und morphologische
Untersuchungen an Rattenherzen bei Cholestase

Ein Beitrag zur Frage
der metabolischen hypodynamen Herzinsuffizienz

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

zu

ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von WOLFGANG HAAS aus Schwandorf



Dekan: Professor Dr. G. Hegemann

Referent: Professor Dr. K. Elster

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Januar 1962

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg

(Direktor: Professor Dr. med. Erich Müller)

Elektrolytbestimmungen und morphologische Untersuchungen an Rattenherzen bei Cholestase

Ein Beitrag zur Frage der metabolischen hypodynamen Herzinsuffizienz¹⁾

Von W. Haas²⁾ und K. Elster

Mit 1 Abbildung in 2 Einzeldarstellungen und 2 Tabellen

(Eingegangen am 14. Januar 1962)

Die hämodynamische Herzinsuffizienz ist gekennzeichnet durch das Symptom der Stauung vor dem Herzen. Die pathogenetischen Faktoren stellen eine chronische Überlastung des Herzens dar, die über ein längeres Stadium der Anpassung mit Zunahme der Muskelmasse zu einem Versagen in dem Sinne führt, daß die angebotene Blutmenge unter Vermehrung des Restvolumens nicht mehr ausgeworfen werden kann. Durch O₂ Bilanzuntersuchungen (Bing) konnte der Beweis erbracht werden, daß es sich um eine Störung der Energieverwertung handelt. Der O₂-Verbrauch als Ausdruck der energieliefernden Prozesse ist hierbei nicht vermindert. Demgegenüber kann sowohl klinisch (Bild des peripheren Kreislaufkollaps) als auch durch Untersuchungen der Herzmechanik eine zweite Form der Herzinsuffizienz, die sogenannte energetisch-dynamische (oder hypodynamie) Insuffizienz, abgegrenzt werden, der eine Hypodynamie jeder einzelnen Herzmuskelfaser zugrunde liegt. Ursache ist eine allgemeine, meist metabolisch bedingte Störung der energieliefernden Prozesse des Herzstoffwechsels. Im Ekg findet man eine Verlängerung von QT als Ausdruck der veränderten Stoffwechselvorgänge, im Phonokardiogramm einen Vorfall des zweiten Herztones als Ausdruck der Hypodynamie des Herzmuskels. Dieses Verhalten, die Dissoziation von T-Zacke und Herzton, wird als *Hegglin*-Syndrom bezeichnet.

Die Berechtigung, diese Zustände als eine eigene Form der Herzinsuffizienz abzugrenzen, ist von anderer Seite bestritten worden, insbesondere da das *Hegglin*-Syndrom auch bei Zuständen vermehrter

¹⁾ Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

²⁾ D 29.

Leistungsabgabe des Herzens gefunden wurde, so bei Adrenalingaben (*Riecker*). Im Zusammenhang mit schweren Erkrankungen — so konnte *Heggin* bei Coma diabeticum und chron. Glomerulonephritis eine signifikant verminderte Leistungsabgabe des linken Ventrikels nachweisen — kann aber das Syndrom auf eine Hypodynamie des Herzens bezogen werden. *Schimert* erklärt jedoch die vorliegenden Kreislaufverhältnisse, die Abnahme des Herzminutenvolumens und das Fehlen der Stauung vor dem Herzen, im Sinne eines *Bezold-Jarisch*-Reflexes. *Wollheim* sieht hierin das Vorliegen einer regulativ verminderten aktiven Blutmenge und spricht von Minusdekompensation.

Die Beteiligung des Myokards bei schweren Erkrankungen mit Störung wichtiger Stoffwechselvorgänge konnte durch den Nachweis morphologischer Veränderungen aufgezeigt werden. Bei der Einschlußfärbung mit Kresylechtviolett nach *Feyrter* werden die geschwollenen Mitochondrien als cyanochrome Granula sichtbar. Die Identität dieser cyanochromen Granula mit Mitochondrien konnte bewiesen werden (*Elster*). Es konnte gezeigt werden, daß diese Veränderungen ausschließlich bei Erkrankungen auftreten, die auch zum Bild der hypodynamen Herzinsuffizienz führen, so beim M. Basedow, bei der akuten gelben Leberdystrophie, bei ausgedehnt metastasierenden oder zerfallenden Tumoren und bei schweren septischen Erkrankungen (*Elster* u. Mitarb.). Bei der hämodynamischen Herzinsuffizienz fanden sich keine entsprechenden Veränderungen. Das Krankheitsbild konnte im Experiment durch Veratrinvergiftung an Katzen reproduziert werden (*Elster* u. *Wallner*).

Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen der Mitochondrien bei metabolischer Schädigung der Herzmuskelfasern konnten die lichtmikroskopischen Ergebnisse zum Teil bestätigt werden. Bei Phosphorvergiftung, Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff (*Poche*) und bei akutem Sauerstoffmangel (*Büchner*) wurde eine Schwellung der Mitochondrien mit zum Teil erheblichem Strukturverlust beobachtet. Im Gegensatz hierzu finden sich bei hypertrophierten Herzen kaum Veränderungen der Mitochondrien (*Mölbart*). Dies steht in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß in diesen Fällen auch bei der *Feyrter*färbung keine Veränderung der Cyanochromie und keine cyanochromen Granula gefunden wurden. Bei Kaliummangelernährung sollen sich jedoch in den geschädigten Herzmuskelfasern neben einer cyanochromen Granulierung unveränderte Mitochondrien finden (*Poche*).

Neben dem Nachweis eines morphologischen Substrates bei metabolischer Herzmuskelfaserschädigung geben noch andere Untersuchungen Hinweise über die Stoffwechsellaage der Herzmuskelzellen. So konnten Beziehungen zwischen dem Funktionszustand der Mitochondrien der Herzmuskelfasern und dem Kaliumgehalt des Myokards aufgezeigt werden (*Elster*, *Kühns* u. *Weber*). Das Kalium nimmt im Stoffwechsel des Herzens eine zentrale Stellung ein. *Fleckenstein* sieht in der hohen Kaliumkonzentration im Innern der Zelle einen Energiespeicher (Kaliumbatterie), der den eigentlichen Energiespender für die Muskelkontraktion darstellen soll. Die Kaliumkonzentration spielt sicher eine entscheidende Rolle sowohl für die eigentliche Kontraktion der Myofibrillen als auch für die energiebereitstellenden Stoffwechselprozesse.

Auf Schädigung reagiert der Herzmuskel mit einem deutlichen Abfall der Kaliumkonzentration. Bei der hämodynamischen Herzinsuffizienz ist jeweils der insuffiziente Ventrikel betroffen (*Mey, Jennings, Clarke, Dittrich*), Gleichzeitig wurde ein äquimolarer Einstrom von Natrium in die geschädigte Zelle beobachtet (*Elster, Dittrich*). Auch bei einer metabolisch bedingten Störung zeigt sich ein Abfall des Kaliumspiegels im Herzmuskel. Hierbei konnte eine eindeutige Beziehung zwischen dem morphologischen Substrat der Mitochondrienalteration (Schwellung und cyanochrome Granulierung) und dem Abfall der Kaliumkonzentration nachgewiesen werden (*Elster u. Otto*). Bei Störungen des Mineralstoffwechsels fand *Jansen* eine bevorzugte Beteiligung des rechten Ventrikels. Der Abfall ist aber im allgemeinen nicht so stark wie bei hämodynamischer Herzinsuffizienz oder beim Herzinfarkt.

Eine bevorzugte Beteiligung des rechten Herzens bei metabolisch bedingter Schädigung wurde von *Doerr* auf Grund seiner Untersuchungen an Hämochromatose- und Myxödemherzen angenommen. Er erklärt die hierbei besonders im rechten Ventrikel auftretenden morphologischen Veränderungen mit den hier besonders guten Durchsaftungsverhältnissen, wie sie nach den *Linzbachs*chen Messungen abgeleitet werden können. Das klinische Äquivalentbild sei das Vorkommen von plötzlichem Rechts-herzversagen (*Doerr, Jansen*).

Diese bevorzugte Rechtsbeteiligung wurde aber nicht von allen Untersuchern gefunden. So wurde im Experiment bei Kaliummangelernährung an Rattenherzen zwar ein gehäuftes Auftreten disseminierter Herzmuskelnekrosen in der Innenschicht der Ventrikel, nicht jedoch eine besondere Bevorzugung des linken oder rechten Ventrikels beobachtet. Entsprechende Befunde wurden auch beim Vorkommen der cyanochromen Granula erhoben.

Herzmuskelveränderungen nicht entzündlicher Art werden unter dem Begriff der Myokardose zusammengefaßt. Nach *Wuhrmann* ist die Ursache der Myokardose eine Dysproteinämie, oft in Verbindung mit Elektrolyt- und Kohlehydratstoffwechselstörungen. Das Syndrom wurde erstmals bei Lebererkrankungen und beim Plasmocytom beschrieben (Myokardose im eigentlichen Sinn, *Oppenheim*). *Heggin* nimmt als Ursache ganz allgemein Veränderungen des Blutchemismus an, die durch verschiedene, genau definierte Erkrankungsgruppen hervorgerufen werden können.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Aufgabe gestellt, das Verhalten der Kaliumkonzentration und die morphologischen Veränderungen des Herzmuskels beim experimentellen Okklusionsiktus der Ratte zu untersuchen.

Es wurde von folgender Überlegung ausgegangen:

Die Leber verursacht bei Schädigungen als größtes Stoffwechselorgan des Organismus besonders im Hinblick auf ihre Entgiftungsfunktion *metabolisch* bedingte Herzmuskelveränderungen. In der Klinik ist für diesen Zusammenhang der Begriff des hepatokardialen Syndroms geprägt worden.

Bei den Untersuchungen sollte im besonderen die Topographie der entstehenden Herzmuskelschäden geklärt werden, da bei den widersprechenden Ergebnissen anderer Untersuchungen die Frage, ob eine bevorzugte Schädigung eines Ventrikels auftritt, offensteht.

Material und Methodik

Zur Erzeugung eines Stauungsikterus wurden 19 männliche Albinoratten operiert. Das Gewicht dieser Tiere betrug durchschnittlich 220 g. Zur Operationsvorbereitung wurden 0,005 mg Atropin gegeben, die Operation in Äthernarkose durchgeführt. Die Tiere wurden in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert, die Bauchgegend mit Liquidoplast® besprüht und die noch feuchten Haare über der Schnittstelle beiseitegekämmt (nach *Heinkel*). Das Abdomen wurde durch einen etwa 3 cm langen bis zum Sternum reichenden medianen Oberbauchschnitt eröffnet. Der Choledochus konnte durch Hochhalten der Leber mittels einer Pinzette und durch Tieferziehen des Duodenums dargestellt werden. Der Choledochus wurde dann mit Zwirn (Sterilozwirn) zweimal unterbunden und zwischen den Ligaturen durchschnitten. Anschließend wurden die Bauchdecken schichtweise verschlossen, die Muskulatur mit Einzelknopfnähten aus Katgut, die Haut mit Einzelknopfnähten aus Supramit. Als Wundverband genügte ein neuerliches Aufsprühen von Liquidoplast.

Die Tiere wurden, nachdem sich ein deutlicher Ikterus ausgebildet hatte, getötet. Die Versuchsdauer betrug zwischen 6 und 18 Tagen.

Zur Bestimmung der Elektrolyte im Herzmuskel (Kalium und Natrium) wurden rechte und linke Herzkammer sorgfältig präpariert und von anhaftendem Blut befreit. Vom rechten Ventrikel konnten nach Entnahme eines kleinen Stückchens für die histologische Untersuchung für die Elektrolytbestimmung zwischen 80 und 120 mg Material gewonnen werden, vom linken Ventrikel etwa 150 mg, die auf 0,1 mg genau mittels einer automatischen Schnellwaage eingewogen wurden. Die Gewebstückchen wurden in einem Quarzkolben nach einer von *Dittrich* angegebenen Methode verascht. Die Methode wurde insofern etwas modifiziert, als im Anschluß an die Veraschung die gesamte Schwefelsäure unter dem Abzug abgeraucht wurde, um den Empfindlichkeitsverlust durch die Säurebeimengung bei der Flammenphotometrie zu vermeiden. Entsprechend wurde auch der Säurezusatz bei den Eichlösungen weggelassen. Die Bestimmung erfolgte mit dem Flammenphotometer PF 5 der Firma Zeiss.

Zur histologischen Untersuchung wurden Gewebstückchen aus dem linken und rechten Ventrikel, außerdem aus Leber und Nieren entnommen. Von den Herzen wurden Einschlußfärbung nach *Feyrter*, HE und HS, von den übrigen Organen lediglich HE. und HS. angefertigt.

Das Serumbilirubin wurde bestimmt.

Um für die Elektrolytbestimmungen vergleichbare Normalwerte zu erhalten, wurde in gleicher Weise Kalium und Natrium bei 19 unbehandelten Tieren bestimmt.

Ergebnisse

Die Elektrolytbestimmungen an Herzen von 10 Normaltieren ergaben für Kalium und Natrium Werte, die etwas unter denen liegen, die bei Untersuchungen an menschlichen Herzen gefunden wurden. Die Werte sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Die Kaliumwerte waren im linken Ventrikel durchweg höher als im rechten Ventrikel. Die Natriumwerte verhielten sich umgekehrt. Die Unterschiede sind statistisch gesichert. Die statistische Berechnung wurde nach dem t-Test durchgeführt.

Die von anderen Untersuchern mitgeteilten Elektrolytwerte von menschlichen Herzen (*Mey, Dittrich, Jansen*) betragen für den linken Ventrikel 323, 307 und 323 mg⁰/o Kalium, 180, 121 und 158 mg⁰/o Natrium, für den rechten Ventrikel 315, 273 und 260 mg⁰/o Kalium, 184, 126 und 137 mg⁰/o Natrium. Die von uns gefundenen Werte liegen an der unteren Grenze der oben angegebenen Werte. Die Unterschiede mögen durch die Art des Versuchstieres bedingt sein, können zwanglos aber auch so erklärt werden, daß wegen der Kleinheit der anatomischen Verhältnisse für die Bestimmung immer die ganze Herzwand mit Endokard und Epikard genommen werden mußte, und so Gewebsanteile mit geringerem Elektrolytgehalt mitbestimmt wurden.

Jansen fand allerdings an Rattenherzen im linken Ventrikel niedrigere Kaliumwerte (links 273 mg⁰/o, rechts 293 mg⁰/o).

Bei den Versuchstieren zeigte sich, nachdem die Tiere bei einer Versuchsdauer zwischen 8 und 18 Tagen einen deutlichen Ikterus mit Bilirubinwerten zwischen 3 und 13 mg⁰/o im Serum entwickelt hatten, ein deutlicher statistisch gesicherter Abfall des Kaliums im linken Ventrikel. Der Abfall des Kaliums im rechten Ventrikel lag noch im Bereich der zufälligen Streuung. Die Werte bei Ikterus sind den Normalwerten in Tabelle 3 gegenübergestellt. Die bevorzugte Beteiligung des linken Ventrikels wird auch deutlich, wenn man den Unterschied zwischen links und rechts auf seine Signifikation prüft. Gegenüber den Normalwerten ist die Signifikanz des Unterschieds auf $\frac{1}{10}$ gesunken.

Die Natriumwerte zeigten bei den Versuchstieren gegenüber den Normaltieren keine signifikanten Veränderungen.

Die histologische Untersuchung ergab an allen Herzen deutliche pathologische Veränderungen.

Bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung zeigte sich eine unscharfe Konturierung der Herzmuskelfasern. Vielfach war die Querstreifung völlig aufgehoben und es zeigte sich ein getrübt Sarkoplasma. Neben dieser diffusen Trübung fand man hin und wieder, jedoch nur in kleineren Abschnitten und diskontinuierlich, eine Acidophilie. Stärkere Veränderungen waren gekennzeichnet durch eine körnig-schollige Umwandlung des Sarkoplasma. Die Kerne waren in diesen Abschnitten teils

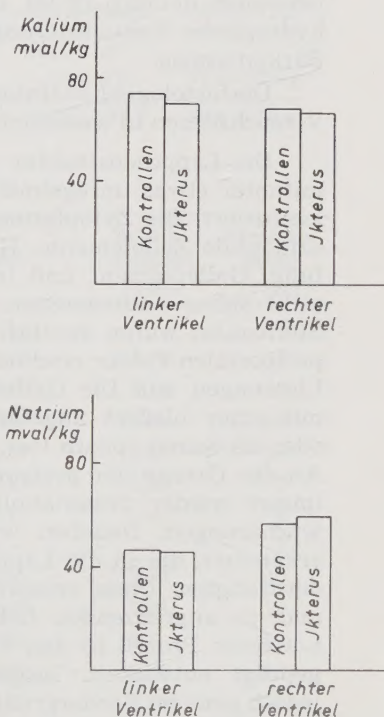


Abb. 1.
Diagramm der Elektrolytwerte.

geschrumpft, teils wiesen sie ein lockeres Chromatingerüst auf. Hin und wieder nachweisbare Vakuolen entsprechen wohl einer kleintropfigen oder staubförmigen Verfettung.

Bei der Einschlußfärbung mit Kresylechtviolett nach *Feyrter* zeigte sich eine abgeschwächte cyanochrome Reaktion. Die Querstreifung war verwaschen und stellenweise aufgehoben. Eine Längsstreifung trat deutlich hervor. Im Verlauf der Längsstreifung fanden sich feine Granula mit cyanochromer Farbreaktion, oft perlschnurartig aneinandergereiht.

Die morphologischen Untersuchungen ließen keinen Unterschied zwischen linkem und rechtem Ventrikel erkennen. Auch ließen sich keine eindeutigen Beziehungen zwischen der Schwere des Ikterus, gemessen an den Bilirubinwerten, und dem Ausmaß der histologischen Veränderungen oder den Kaliumwerten erkennen. Beziehungen zwischen dem Ausmaß der histologischen Veränderungen und dem Kaliumabfall zeigten sich insofern, als den Fällen mit dem niedrigsten Kaliumgehalt (R 13, R 17, R 18, Tabelle 4) stärker ausgeprägte histologische Veränderungen zugeordnet werden konnten. Einmal war die cyanochrome Granulierung besonders deutlich (R 18), die beiden anderen Fälle zeigten eine schwere hydropische Vakuolisierung und eine körnig-schollige Umwandlung des Sarkoplasmas.

Die histologischen Untersuchungen der Leber ergaben, bei den einzelnen Versuchstieren in wechselnder Ausprägung, folgende Veränderungen:

Die Läppchenstruktur war erhalten. Die Epithelbalken waren jedoch mitunter etwas unregelmäßig angeordnet. Die Epithelien waren unscharf konturiert. Die Zytoplasmen waren getrübt. Hin und wieder zeigten sich azidophile Zellelemente. Hier zeigte sich eine beginnende Kernschrumpfung. Gallepigment und insbesondere sogenannte Gallethromben waren nicht sicher nachzuweisen. Die Sinusoide waren eng. Die Kupfferschen Sternzellen waren deutlich diffus vermehrt und stärker geschwollen. Die periportalen Felder erschienen etwas verbreitert. Die Gefäße wiesen weite Lichtungen auf. Die Gallengänge der Glissonschen Scheiden waren z. T. mit einer blaßrot angefärbten homogen geronnenen Masse ausgefüllt, oder sie waren optisch leer. Die Epithelien waren kubisch oder zylindrisch. An der Grenze der periportalen Felder zur Läppchenperipherie sah man immer wieder drüsenähnliche Formationen vom Typ der Gallengangswucherungen. Daneben waren auch solide Komplexe und Zellstränge erkennbar, die in die Läppchen vordringend die Epithelbalken auseinanderdrängten. Diese entsprechen wohl mehr Leberzellregeneraten, zumal man in angrenzenden Leberepithelien häufig Kernteilungsfiguren fand. Letzterer Prozeß in den einzelnen Präparaten sehr unterschiedlich ausgeprägt entwickelt. Insgesamt gesehen standen diese Veränderungen jedoch ganz im Vordergrund.

Das Fehlen von Gallepigment im histologischen Bild muß aus dem Arbeitsgang erklärt werden. Die Leberstückchen wurden in Formol fixiert und nach Abschluß der Versuchsreihe gemeinsam bearbeitet. Inzwischen waren die anfangs intensiv dunkelgrün verfärbten Leberstückchen abgeblaßt, so daß man annehmen muß, daß die Fixierungsflüssigkeit die Galle aus dem Gewebe herausgelöst hat.

Tabelle 1

Gegenüberstellung von Normalwerten und Werten bei Ikterus

Linker Ventrikel

Normalwerte		statistischer Unterschied	Werte bei Ikterus	
Kalium in mg ⁰ / ₀	in mval/kg		Kalium in mg ⁰ / ₀	in mval/kg
291,5 ± 33,5	74,7 ± 8,6	p < 0,001	276,5 ± 24,0	70,7 ± 6,1
Natrium in mg ⁰ / ₀	in mval/kg		Natrium in mg ⁰ / ₀	in mval/kg
105,2 ± 29,5	45,7 ± 12,7	—	104,3 ± 19,0	45,4 ± 8,3

Rechter Ventrikel

Kalium in mg ⁰ / ₀	in mval/kg		Kalium in mg ⁰ / ₀	in mval/kg
268,2 ± 45,3	68,6 ± 11,6	p < 0,5	261,6 ± 44,2	66,8 ± 11,3
Natrium in mg ⁰ / ₀	in mval/kg		Natrium in mg ⁰ / ₀	in mval/kg
129,5 ± 39,0	56,3 ± 17,0	—	136,5 ± 45,0	59,4 ± 16,6

Tabelle 2

	Kalium		Natrium		Serum-Bilirubin	Versuchs-
	linker	rechter	linker	rechter	(mg ⁰ / ₀)	dauer
	Ventrikel		Ventrikel			(Tage)
R 1	292	295	111	111	—	18
R 2	322	314	102	110	3,18	18
R 3	272	255	100	110	6,12	18
R 4	277	270	88	109	13,68	18
R 5	282	265	105	124	2,34	18
R 6	290	285	88	113	3,18	7
R 7	270	264	106	117	—	6
R 8	285	284	100	—	—	7
R 9	278	256	118	150	3,82	10
R 10	286	232	113	155	5,98	10
R 11	277	264	109	165	8,1	13
R 12	234	238	95	150	6,04	10
R 13	245	245	96	150	5,98	10
R 14	270	260	96	161	4,92	12
R 15	276	266	117	163	5,2	12
R 16	282	261	120	127	11,6	6
R 17	257	225	111	168	7,44	12
R 18	250	243	100	161	9,8	12
R 19	302	256	107	123	8,1	13

Diskussion

Die Funktion der Leber als zentrales Stoffwechselorgan ist zu vielschichtig, als daß sie auch bei der Möglichkeit modernster Untersuchungsmethoden voll erfaßt werden kann. Störungen der Funktion sind bei Cholestase besonders schwer zu objektivieren. Während die Störung der Exkretionsfunktion durch den Nachweis der retinierten Stoffe im Blut leicht gezeigt werden kann, scheint eine Störung der metabolischen Leberparenchymfunktion nur geringgradig zu sein, wenn man als Maßstab der Schädigung die Labilitätsteste heranzieht. Wohl aus diesem Grund wurden degenerative Veränderungen im Leberparenchym lange Zeit für unwahrscheinlich gehalten, und wenn sie auftraten auf eine zusätzliche Infektion zurückgeführt (*Himsworth*).

Befunde bei bioptischen Untersuchungen am Menschen und beim experimentellen Okklusionsikterus zeigten jedoch eine sehr früh auftretende Schädigung der Leberparenchymzellen, die im morphologischen Bild als Degeneration und Nekrose einzelner Zellen und Zellgruppen auftritt (*Cameron, Rüttner, Trams*). Die Regeneration ist hierbei sehr lebhaft. Die in der Läppchenperipherie auftretende Neubildung von Zellen wird für eine Wucherung von Gallengängen gehalten (*Edlund, Trams, Zeckwer*).

Edlund konnte eine Verschmälerung der Leberepithelbalken bei gleichzeitigem Verlust der Leberepithelzellen an Glykogen nachweisen und bringt diese Schädigung in Zusammenhang mit der postoperativen Leberinsuffizienz nach einem mechanischen Ikterus.

Popper wies bei der Cholestase einen der Lipoidfraktion des Blutes zugehörenden Depressionsfaktor nach, der trotz bestehender Eiweißverschiebung (Verminderung der Albumine, Vermehrung der Globuline) für die kolloide Stabilität der Serumproteine verantwortlich ist. Aus der Beeinflussung zahlreicher humoraler Stoffwechselmetaboliten resultieren schon zu Beginn der Cholestase schwere funktionelle Störungen mit den aufgezeigten morphologischen Veränderungen. Insbesondere gilt das Absinken der Serumcholinesterase als empfindlicher Indikator für eine Leberzellschädigung.

Bei der Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen einer Cholestase und einer Störung des Herzstoffwechsels müssen folgende pathogenetische Möglichkeiten in Betracht gezogen werden. Erstens Veränderungen des Blutchemismus auf Grund der Leberparenchymschädigung, deren Vorliegen durch die oben angeführten Untersuchungen aufgezeigt werden konnte. Entsprechende Befunde fanden sich bei den eigenen Untersuchungen im histologischen Bild der Leber.

Zweitens besteht die Möglichkeit einer Einwirkung auf das Herz durch die bei der Cholestase ins Blut übertretenden Gallensäuren und das Bilirubin. Daneben muß auch an Stoffe gedacht werden, die von der Leber im Sinne einer Entgiftung mit der Galle ausgeschieden werden.

Eine Resorptionsstörung im Darm als Folge der fehlenden Gallesekretion und hierbei auftretende toxische Stoffwechselprodukte müssen als weitere mögliche Ursache einer Beeinflussung des Herzstoffwechsels diskutiert werden.

Das ganze Geschehen bei der Cholestase ist aber zu komplex, als daß die wirksamen Faktoren im einzelnen quantitativ näher definiert werden könnten.

Zahlreiche Einzelbefunde von Untersuchungen an Herz- und Skelettmuskel und an der Riesennervenfaser des Tintenfisches haben die Bedeutung der Ionen in der erregbaren Zelle gezeigt. Das Kalium nimmt hier schon rein mengenmäßig eine Sonderstellung ein. Der aktive Ionentransport (Kalium- und Natriumpumpe) ist von energieliefernden Stoffwechselprozessen abhängig und kann durch Sauerstoffmangel und die ATP-Synthese hemmende Stoffe selektiv gestört werden (*Münchinger, Shanes*).

Es ist durchaus denkbar, daß auf diesem Wege durch eine metabolische Schädigung des Zellstoffwechsels eine Abnahme der intrazellulären Kaliumkonzentration erfolgt, zumal die Erregbarkeit und das Ruhepotential zunächst von der absoluten Kaliumkonzentration unabhängig sind (*Hodgkin, Keynes u. Rudolph*). Es entspricht der klinischen Erfahrung, daß die Funktion der Herzmuskelzelle lange Zeit ausreichend bleibt, obwohl schon im morphologischen Bild schwere Veränderungen nachweisbar sind.

Wenn auch der Kaliumverlust ein empfindlicher Indikator für eine metabolische Zellschädigung sein kann, so kann aber nicht umgekehrt in jedem Fall auf eine Stoffwechselstörung geschlossen werden, wenn die Herzmuskelzelle Kalium verliert. Auch bei der durch Überlastung bedingten Herzinsuffizienz tritt ein erheblicher Kaliumverlust auf. Die Bedeutung des Kalium für den eigentlichen Kontraktionsvorgang ist dabei noch völlig unklar. *Szent-Györgyi* konnte zwar eine Abhängigkeit der ATP-Aktomyosinreaktion vom Vorhandensein einer optimalen Kaliumkonzentration nachweisen, doch werden diese Ergebnisse nach neueren Untersuchungen wieder bestritten und dem Kalzium die entscheidende Bedeutung für die Kontraktion zuerkannt (*Hasselbach*).

Das gleichzeitige Vorliegen einer Mitochondrienalteration läßt aber doch den Schluß auf eine metabolische Schädigung des Energiestoffwechsels zu.

Wie bei der akuten Vergiftung durch Veratrin am Katzenherzen und bei chronischen Erkrankungen, die mit schweren Störungen im Elektrolyt- und Eiweißstoffwechsel einhergehen, kommt es auch hier zu einer Schwellung und Alteration der Mitochondrien, die sich im Auftreten von cyanochromen Granula kundtut (*Elster*). Die Intensität der Veränderungen erreicht aber im allgemeinen nicht die Grade des körnig-scholligen Zerfalls; es dürfte sich also auch vom morphologischen Bild her gesehen um noch reversible Veränderungen handeln (*Elster*).

Die trübe Schwellung und die vakuolige Degeneration mit Auseinanderdrängung der Faserstrukturen ist der Ausdruck einer „geordneten Einwässerung“, wie sie von *Becker und Neubert* und von *Büchner* bei akuter toxischer Hemmung des Energiestoffwechsels beschrieben wurden. Die Veränderungen treten sowohl bei der akuten Hemmung der Aerobiose durch Sauerstoffmangel oder toxische Stoffe als auch bei der toxischen Hemmung der oxydativen Phosphorylierung, die die Sauerstoffatmung unbeeinflußt läßt, auf.

Auch bei der Kaliummangeldiät wurde im Herzmuskel das Auftreten von Vakuolen beobachtet (*Grundner-Culemann, French*). *Poche* konnte

indessen durch elektronenmikroskopische Untersuchungen nachweisen, daß hierbei die Struktur der Mitochondrien völlig intakt bleibt. Auffallend ist hierbei das gleichzeitige Auftreten von cyanochromen Granula. Demnach scheint das Auftreten von cyanochromen Granula nicht spezifisch für eine Alteration der Mitochondrien zu sein.

Während der histologische Befund hinsichtlich des Schweregrades der aufgetretenen Veränderungen keinen Unterschied zwischen links und rechts erkennen läßt, zeigt bei unseren Untersuchungen der Kaliumspiegel des linken Ventrikels einen signifikant stärkeren Kaliumabfall als der rechte Ventrikel. Dieser Befund ist auffallend, nehmen doch andere Autoren bei Störungen, die das Herz auf dem Blutweg erreichen, eine stärkere Gefährdung des rechten Ventrikels an, da dieser wegen der besseren Durchsaftungsverhältnisse auf humoralem Wege besser erreichbar sei.

Betrachtet man aber die Gefährdung der einzelnen Muskelfaser nicht vom Blickwinkel der Blutversorgung, sondern unter dem Aspekt der Belastung oder der Leistungsabgabe, ergibt sich ein anderes Bild. Für das menschliche Herz gilt, daß der linke Ventrikel bei nur doppelter Muskelmasse eine etwa fünffache Arbeit zu leisten hat. Es ist also durchaus denkbar, daß ein Muskelement, das schon physiologischerweise eine größere Arbeitsleistung aufzubringen hat, durch äußere toxische Einflüsse eher in eine Stoffwechselinsuffizienz geraten kann.

Es ist die Frage, ob sich für diese Annahme aus experimentellen Arbeiten oder in der Humanpathologie Hinweise finden lassen. Des weiteren ergibt sich bei der Diskussion um eine metabolische Schädigung des Herzmuskels die Frage nach den hämodynamischen Auswirkungen dieser Schädigung. Daß sich der Formenkreis der metabolischen Schädigung in die primär hypodynamie Herzinsuffizienz nach *Hegglin* einordnen läßt, wurde erwähnt, ebenso, daß aller Wahrscheinlichkeit nach reflektorische Vorgänge im Sinne eines *Bezold-Jarisch*-Reflexes mitspielen.

In diesem Zusammenhang drängt sich der Vergleich mit der Myokarditis auf. Die vorwiegend alterative Myokarditis, die im Verlauf verschiedener Infektionskrankheiten auftritt, ist dadurch gekennzeichnet, daß primär Stoffwechselstörungen und Zerfallserscheinungen der Muskelfaser auftreten und erst sekundär als Reaktion auf den herdförmigen Parenchymuntergang entzündliche Vorgänge erscheinen. Am häufigsten und am ausgeprägtesten findet man diese Veränderungen bei der diphtherischen Myokarditis (*Staemmler*). Auch bei der vorwiegend interstitiellen Myokarditis sind degenerative Parenchymveränderungen nachweisbar. Während bei Lebererkrankungen und anderen Zuständen mit allgemeiner Stoffwechselentgleisung die Herzbeteiligung hinter der Symptomatik der Grunderkrankung zurücktritt, kann bei der Myokarditis die Auswirkung der Erkrankung auf die Funktion des Herzens genauer analysiert werden. Vor allem sieht man häufig den Übergang von einer hypodynamen in eine hämodynamische Insuffizienz, wie sie auch im Experiment bei Anoxämie und toxischer Schädigung auftritt (*Büchner, Poche*).

Bei einer Reihe von Myokarditisfällen werden zunächst Zeichen einer Linksinsuffizienz sichtbar, so bei der Myokarditis, die im Verlauf eines Scharlach, von Salmonelleninfektionen, der Enzephalomyokarditis und

der akuten Chagaskrankheit auftreten. Bei der Diphtherie wird die kardiale Komponente oft noch durch die Zeichen des peripheren Kreislaufschocks überdeckt, doch findet sich häufig bei der Sektion eine Dilatation der linken Herzkammer (*Staemmler*). Eine Myokarditis im Verlauf einer bakteriellen Pneumonie zeigt dagegen ein ausgesprochenes Rechtsversagen, das auf die durch die Pneumonie bedingte pulmonale Hypertonie zurückgeführt werden kann. Gleiches gilt für das Rechtsversagen bei der Poliomyelitis.

Nach experimentellen Versuchen von *Kagan* und *Starr* scheint ein pulmonaler Stau Voraussetzung für das Auftreten von Stauungserscheinungen vor dem Herzen bei Rechtsinsuffizienz zu sein.

Wertet man aus diesem Blickwinkel unsere Untersuchungsergebnisse, so kann zunächst die Feststellung getroffen werden, daß eine Cholestase eine morphologisch und histochemisch faßbare Herzmuskelalteration bewirkt. Darüber hinaus ist erkennbar, daß das Verhalten des Kalium, d. h. der Kaliumgehalt der Herzmuskelfaser, einen empfindlicheren Indikator für eine Zellschädigung darstellt als strukturelle Veränderungen. Diese Auffassung ergibt sich aus der Tatsache, daß bei gleichartigem histologischen Befund — cyanochrome Granulierung als Äquivalentbild der Mitochondrienalteration — die Muskulatur der linken Herzkammer signifikant niedrigere Kaliumwerte aufweist als der rechte Herzanteil. Die Annahme einer stärkeren Gefährdung und somit bevorzugten Schädigung der rechten Herzkammer bei metabolisch bedingten und auf dem Blutweg sich auf das Herz auswirkenden Störungen gilt offensichtlich nicht uneingeschränkt für die hypodynamische Herzinsuffizienz. Die vergleichende Betrachtung zum Insuffizienzgeschehen bei der Myokarditis, insbesondere der alternativen Form, macht es deutlich, daß bei diffuser Herzmuskelschädigung die linke Kammer primär stärker betroffen sein kann und eine zusätzliche hämodynamische Komponente die Linksinsuffizienz deutlicher in Erscheinung treten läßt.

Auch unter dem Aspekt der klinischen Symptomatik wäre bei der Annahme einer stärkeren Schädigung der rechten Herzkammer zu erwarten, daß sich das Insuffizienzgeschehen mit der Stauung vor dem Herzen entwickelt. Dieses ist aber gerade bei der hypodynamen Insuffizienz zunächst nicht der Fall, sondern es resultiert das Bild des peripheren Kreislaufkollaps.

Zusammenfassung

1. Bei 19 Albinoratten wurde durch Ligatur und Durchschneidung des Gallenganges ein Okklusionsikterus erzeugt und die Einwirkung der Cholestase auf das Herz untersucht.
2. Im histologischen Bild zeigte sich bei Anwendung der Einschlußfärbung nach *Feyrter* das Vorliegen einer schweren Mitochondrienalteration, die bei Routinefärbungen als hochgradige trübe Schwellung in Erscheinung trat.
3. Während die morphologischen Veränderungen keinen Unterschied zwischen linkem und rechtem Ventrikel erkennen ließen, machte das Verhalten der Kaliumkonzentration in der Herzmuskelzelle eine stärkere Schädigung der linken Kammer deutlich.
4. Es wurde versucht, dieses Verhalten im Rahmen allgemeiner pathogenetischer Zusammenhänge zu erklären und Parallelen mit der Humanpathologie am Beispiel der Myokarditis aufzuzeigen.

Literatur

- Becker, V., Neubert, D., Beitr. path. Anat. **120**, 319—354 (1959). — Bing, R. J. und Beuren, A., Erg. inn. Med. Kinderheilkunde N.F. **11**, 104—140 (1959). — Blankenhorn, M. A. und Gall, E. A., Circulation **13**, 217—223 (1961). — Büchner, F., Mölbert, E. und Thale, L., Beitr. path. Anat. **121**, 145—169 (1959). Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. **27**, 125—140 (Darmstadt 1961). — Cameron, G. R. and Hasan, S. M., J. Pathol. **75**, 333—349 (1958). — Clarke, N. E., Mosher, R. E., Circulation **5**, 907 (1952). — Dittrich, H., Beitr. path. Anat. **121**, 426 bis 436 (1959). — Doerr, W., Z. Kreislaufforschg. **40**, 92 (1951). — Edlund, Y., Acta chir. Scand. (Stockholm) **103**, 337—350 (1952). — Elster, K., Morphologische und histochemische Untersuchungen als Beitrag zum Problem der sogenannten energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz, Habilitationsschrift (Erlangen 1955); Verh. Dtsch. Ges. Path. **36**, 242—246 (Stuttgart 1952); Z. Kreislaufforschg. **42**, 563—579 (1953). — Elster, K. und Otto, H., Klin. Wschr. **34**, 1139—1147 (1956). — Elster, K., und Wallner, A., Z. Kreislaufforschg. **45**, 586—609 (1956). — Elster, K., Linhard, K. und Otto, H., Z. ges. inn. Med. Grenzgeb. **15**, 570 (1960). — Fleckenstein, A., Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955). — French, J. E., Arch. Path. **53**, 485—496 (1952). — Grundner-Culemann, A., Arch. Kreislaufforschg. **18**, 185—210 (1952); Z. Kreislaufforschg. **43**, 574—584 (1954). — Hasselbach, W., Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. **2**, 114—125 (Darmstadt 1961). — Hegglin, R., Klin. Wschr. **1949**, 330 bis 335; Cardiologia (Basel) **20**, 53—57 (1952); Bad Oeynhausener Gespräche, 3, 1959 (Berlin-Göttingen-Heidelberg); Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. **27**, 175—189 (Darmstadt 1961). — Heinkel, K. und de Carvalho, D. G., Z. ges. exp. Med. **131**, 155—173 (1959). — Himsworth, H. P., Lectures on the Liver and its Diseases (Cambridge/Mass. 1947). — Jansen, H., Verh. Dtsch. Ges. Path. **44**, 195—197 (Stuttgart); Virch. Arch. **334**, 510—515 (1961). — Jennings, R. B., Crout, R. J. and Smetters, G. W., Arch. Path. **63**, 586—592 (1957). — Kagan, B. M., Circulation **5**, 816 (1952). — Kühns, K. und Weber, H., Erg. inn. Med. Kinderheilk. N. F. **10**, 185—298 (1958). — Macpherson, C. R., Brit. J. Exp. Path. **37**, 279—285 (1956). — Mey, U., Z. ges. inn. Med. **15**, 255—259 (1960). — Meyer, K. A., Popper H. and Steigmann, F., J. Amer. Med. Ass. **117**, 847—850 (1941). — Mölbert, E. und Jijima, S., Naturwiss. **45**, 322—323 (1958). — Münchinger, R., Cardiologia (Basel) **22**, 145—168 (1953). — Oppenheim, M., Schweiz. med. Wschr. **1950**, 795—798. — Poche, R., Virch. Arch. **331**, 165—248 (1958). — Riecker, G. und Ullrich, K., Z. ges. exp. Med. **123**, 279 (1954). — Rudolph, G., Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. **27**, 93—113 (Darmstadt 1961). — Rüttner, J. R. und Stofer, A. R., Path. Microbiol. (Basel) **23**, 228—234 (1960). — Schimert, G., Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. **16**, 174 (Darmstadt 1950). — Schmidt, G., Beitr. path. Anat. **121**, 437 bis 441 (1959). — Schneider, G., Lottenbach, K. und Wuhrmann, F., Z. exp. Med. **118**, 377—389 (1952). — Selye, H., The Chemical Prevention of Cardiac Necroses, (New York 1958). — Staemmler, M., Die Kreislauforgane, Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie (Kaufmann) I, (Berlin 1961). — Starr, J., Jeppers, and Meade, R. H., Am. Heart J. **26**, 291 (1943). — Szent-Gyorgyi, A., Adv. Cardiol. **1**, 6—51 (1956). — Trams, E. G. and Symeonides, A., Am. J. Path. **33**, 13—27 (1957). — Weinbren, K., Brit. J. Exper. Path. **34**, 280—289 (1953). — Wollheim, E., Bad Oeynhausener Gespräche 3, (Berlin-Stuttgart-Heidelberg 1959). — Wuhrmann, F., Die Myokardose, Klinik und Therapie. Mit neuen Untersuchungen über die Grundlagen des Stoffwechselselektrokardiogramms (Basel 1956). — Zeckwer, I. T., Arch. Path. **47**, 424—428 (1959).

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. W. Haas, Prof. Dr. K. Elster,
Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, 8520 Erlangen

LEBENS LAUF

Ich, Wolfgang Haas, wurde am 6. Juni 1936 in Krefeld geboren als Sohn des Facharztes für Innere Medizin, damals Oberarzt an den städtischen Krankenanstalten in Krefeld, Dr. med. Hans Haas und meiner Mutter Maria Haas, geborene Polders. Die Volksschule besuchte ich von 1942-1947 in Krefeld und Schwandorf. Im Januar 1947 trat ich in das humanistische Gymnasium in Metten bei Deggendorf ein, wo ich im Juli 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1954/55 studierte ich an der Technischen Hochschule in München Maschinenbau.

Im Sommersemester 1955 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen mit dem Studium der Medizin. Nach fünf vor-klinischen Semestern bestand ich im Juli 1957 die ärztliche Vorprüfung. Nach einem ersten klinischen Semester an der Universität Innsbruck setzte ich mein Studium in Erlangen fort und beendete es am 31. Januar 1961 mit der ärztlichen Prüfung. Seit dem 1. März 1961 bin ich am Pathologischen Institut der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg als Medizinalassistent tätig.

